

TRASPLANTE HEPÁTICO EN VIH

Autor: Sara Alegre Ferri, residente de cuarto año de Anestesiología y Reanimación del Hospital La Fe de Valencia.

Director: Vicenç Falcó Ferrer, Professor del Departament de Medicina de la Univeresitat Autònoma de Barcelona. Hospital Vall d'Hebron.

**Treball de Recerca
2010-2011**

ÍNDICE

| | |
|---|--------|
| • Resumen | pag 3 |
| • Introducción..... | pag 4 |
| • Objetivo..... | pag 5 |
| • Pacientes, Material y Método | pag 5 |
| ○ Estudio..... | pag 5 |
| ○ Criterios de Inclusión..... | pag 6 |
| ○ Criterios de Exclusión..... | pag 8 |
| ○ Variables de Estudio..... | pag 8 |
| ○ Definiciones..... | pag 8 |
| ○ Protocolo de Tratamiento en Unidad de Reanimación | pag 10 |
| ○ Análisis Estadístico | pag 10 |
| • Resultados | pag 11 |
| • Discución | pag 13 |
| • Conclusiones | pag 17 |
| • Bibliografía | pag 18 |

RESUMEN

L'experiència dels últims anys, ha demostrat la bona evolució a curt termini postrasplante hepàtic dels pacients coinfectados VIH i *VHC/*VHB. En aquest estudi retrospectiu de casos controls, es compara la presència d'infeccions, complicacions significatives i supervivència a curt i llarg termini, entre dos grups de pacients, VIH-VHC/VHB i VHC/VHB, per determinar si la presència de coinfecció per VIH determina una pitjor evolució del pacient trasplantat. Mitjançant el mètode chi-quadrat, es comparen les variables resultant significatives DII, rebuig precoç i infecció precoç, sense poder demostrar que aquestes influeixin en l'evolució posterior a llarg termini.

L'experiència dels últims anys, ha demostrat la bona evolució a curt termini postrasplantament hepàtic dels pacients coinfectats VIH i VHC/VHB. En aquest estudi retrospectiu de casos controls, es compara la presència d'infeccions, complicacions significatives i supervivència a curt i llarg termini, entre dos grups de pacients, VIH-VHC/VHB i VHC/VHB, per determinar si la presència de coinfecció per VIH determina una pitjor evolució del pacient trasplantat. Mitjançant el mètode chi-quadrat, es comparen les variables resultant significatives DII, rebuig precoç i infecció precoç, sense poder demostrar que aquestes influeixin en l'evolució posterior a llarg termini.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN VIH

INTRODUCCIÓN

Hasta el 2004 el VIH fue una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Los pacientes con infección HIV eran excluidos como candidatos a trasplante hepático, debido a que en la era pre-HAART, el trasplante en este grupo se caracterizaba por una rápida evolución de la enfermedad por HIV; reforzando la teoría de que la inmunosupresión postrasplante exacerbaba el estado de inmunocompromiso propio de estos enfermos y la progresión de la enfermedad por HIV se convirtió en la principal causa de muerte en el post-trasplante

La introducción del HAART en España en 1996 mejoró el pronóstico de estos pacientes. Debido al incremento en la esperanza de vida de los pacientes VIH, empezó a observarse que los pacientes VIH coinfectados con VHC y VHB presentaban una evolución de la enfermedad hepática más rápida y grave que los pacientes monoinfectados de VHC o VHB. La experiencia postquirúrgica con los pacientes trasplantados hepáticos VIH a corto plazo, ha demostrado buenos resultados a lo largo de estos últimos años, con pacientes VIH seleccionados, pero falta evidencia de que la evolución a largo plazo de los pacientes VIH y los no VIH sea similar.

Entre las controversias que existen con los trasplantes en los pacientes VIH, destacan la posibilidad de infecciones, y otras también relacionadas con la disminución de la inmunidad como son recurrencia de VHC y hepatocarcinoma sobre injerto. Otra complicación destacable es la interacción entre la medicación antirretroviral y la inmunosupresión.

Muchos fármacos inmunosupresores y antirretrovirales tienen interacciones farmacológicas que pueden ser en ocasiones muy relevantes desde el punto de vista clínico⁴²⁻⁴⁸. La ciclosporina A, el tacrólimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P-450, mientras que el micofenolato mofetil se glucoronida a nivel hepático. Los antirretrovirales pueden actuar como inhibidores o como inductores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad. En cambio cuando actúan como inductores, disminuyen sus niveles, pudiendo provocar RECHAZO.

Uno de los temores clásicos al plantearse el trasplante de órganos en el paciente VIH positivo era que el tratamiento inmunosupresor pudiera favorecer la progresión a sida y a muerte relacionada, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Es cierto que la azatioprina se ha asociado con un aumento de la replicación del VIH in vitro y que el uso de corticoides contribuye a exacerbar las infecciones oportunistas. El empleo de los anticuerpos antilinfocitarios también se ha asociado a una exacerbación del VIH. Sin embargo, la experiencia acumulada hasta la actualidad sugiere que el uso de la pauta de inmunosupresión estándar utilizada en el trasplante de órgano sólido, no aumenta la susceptibilidad a padecer infecciones o neoplasias oportunistas en el paciente VIH. Como ocurre en el paciente no infectado por el VIH, en el VIH positivo la recidiva del VHC tras el trasplante hepático es generalizada. Aún desconocemos si la evolución de ésta va a ser peor que en el paciente VIH negativo.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es comparar la presencia de infecciones, complicaciones significativas y supervivencia a corto y largo plazo (desde el trasplante hasta marzo del 2011 o hasta su muerte), entre un grupo de pacientes con infección por VIH con un grupo de pacientes sin infección por VIH para determinar si la presencia de coinfección VIH en pacientes VHC/VHB determina una peor evolución del paciente trasplantado.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles

Se ha realizado un estudio retrospectivo casos y controles con una muestra de pacientes intervenidos en el Hospital La Fe de Valencia desde el año 2004. El estudio se lleva a cabo con la totalidad de pacientes intervenidos VIH y VHC/VHB (n=19) que se compara con un grupo control de pacientes mono infectados VHB/VHC (n=38), ambos candidatos a trasplante hepático según unos criterios establecidos. Por cada caso se han escogido 2 controles apareados por la edad (+6años), fecha de trasplante, mismo estadio Child y mismo virus hepatotropo (VHB o VHC).

Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión en el programa de trasplante hepático de los pacientes VIH se elaboran de acuerdo con el consenso de la ONT para trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por VIH.

- **Criterios generales:**

- Edad >18 años y <de 60 años.
- Previsión de adhesión adecuada al tratamiento post-trasplante.
- Apoyo familiar y social estable y estructurado.
- Firma del consentimiento informado.

- **Criterios clínicos**

El paciente no debe haber padecido previamente enfermedades definitorias de sida, ya que podría existir un riesgo mayor de reactivación de éstas. Se consideran excepciones la candidiasis esofágica y la tuberculosis. Es cuestionable excluir del trasplante a los pacientes con complejo demencia-sida porque, con el uso de TARGA y la recuperación secundaria del sistema inmune, se controla en la mayoría de los casos y tiene muy buen pronóstico en cuanto a supervivencia. De la misma manera, también hay autores partidarios de retirar como criterios de exclusión todas aquellas infecciones oportunistas que se puedan prevenir eficazmente con profilaxis y que tengan un buen pronóstico con tratamiento adecuado. En estos casos la decisión debe ser individualizada por cada grupo. De manera que se incluyen Pacientes VIH+ con indicación de trasplante hepático por estar afectados de una hepatopatía grave con amenaza del pronóstico vital a corto o medio plazo, según los criterios habituales de indicación de trasplante hepático (Documento de consenso de indicaciones de Trasplante Hepático, M. Prieto y cols; Gastroenterología y Hepatología 2003, 26, 355-375).

- **Criterios inmunológicos**

En este punto se han fijado distintas cifras mínimas de linfocitos CD4+ : los pacientes con hepatopatía crónica terminal tienen con frecuencia linfopenia por hiperesplenismo, lo que condiciona que el número absoluto de linfocitos CD4+ de esos pacientes sea más bajo, a pesar de poder tener porcentajes altos y buen control virológico del VIH. Por este motivo se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 células/mm³ para cualquier trasplante. En el trasplante hepático se podrán incluir pacientes con una cifra absoluta de más de 100 células/mm³ si el porcentaje de linfocitos CD4 es superior al 20%.

Estos puntos de corte son razonables, si consideramos que la mayor parte de las infecciones oportunistas aparecen en los pacientes VIH cuando la cifra de linfocitos CD4+ está por debajo de 200 células/mm³. Es controvertido si introducir o no el nadir de la cifra de linfocitos CD4+ como criterio de exclusión de un paciente candidato a trasplante. En general se acepta que, si el paciente ha conseguido remontar un nadir bajo en el contexto de TARGA y esa respuesta es duradera, no existe riesgo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas.

En los pacientes que no tienen indicación de TARGA por tener una cifra de linfocitos CD4+ mayores de 350 células/mm³ se suele comenzar éste cuando los linfocitos CD4+ descienden por debajo de esta cifra. Se desconoce si puede ser beneficioso el comenzar TARGA en el periodo postrasplante aunque el paciente siga sin cumplir criterios para iniciarlo.

De manera que se incluyen en la lista de espera aquellos pacientes con linfocitos CD4 durante los 6 meses anteriores a la valoración pretrasplante superiores a 250 céls/pLL y/o al 15% en porcentaje.

- **Criterios virológicos**

Idealmente, la carga viral del VIH debe estar indetectable. Esto es habitualmente difícil de conseguir en los pacientes que necesitan un trasplante de órgano, ya que con frecuencia tienen intolerancia ó toxicidad relacionada con los fármacos antirretrovirales. Por ello se admite que es suficiente con que el paciente tenga opciones terapéuticas disponibles para ser utilizadas tras el trasplante. Una prueba de sensibilidad a los antirretrovirales (test genotípico o fenotípico de resistencias), junto con la historia de los fármacos recibidos previamente por el paciente, puede ser de mucha utilidad.

De esta manera se incluyen pacientes con carga viral indetectable (< 50 copias/ml) durante los 6 meses anteriores a la valoración, en pacientes con tratamiento antirretroviral; y de manera individualizada, en pacientes sin indicación de TARGE en el momento de la evaluación prestrasplante, siguiendo las directrices actuales, podrá considerarse el trasplante hepático a pesar de la existencia de una carga viral VIH detectable, si existen claras opciones de TARGA en el futuro.

- **Criterios psiquiátricos**

Cualquier paciente, para ser incluido en una lista de espera de trasplante, debe tener una valoración psiquiátrica favorable. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica actualmente compensada no debería contraindicar el trasplante, al menos de forma absoluta. Se excluirán todos los pacientes con consumo activo de drogas. Se incluyen

aquellos pacientes con Ausencia total de consumo de tóxicos (heroína, cocaína, cannabis, psicoestimulantes, alucinógenos) > 24 meses confirmada por los médicos de las Unidades de Conductas Adictivas; aquellos que no esten en la actualidad en Programa de Mantenimiento con Metadona; aquellos con abstinencia ética completa > 6 meses, con independencia de la etiología de la hepatopatía; y aquellos cuyo consumo de benzodiacepinas sea inferior a una dosis equivalente a 20mg/día de diazepam, siempre bajo prescripción y control facultativo.

- **Criterios sociales**

Los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social y de apoyo familiar/institucional.

Criterios de Exclusión

Como criterios de exclusión en el programa, y por tanto en este estudio, se incluyen: enfermedad extrahepática grave que condicione reducción de la supervivencia, carcinoma hepatocelular de nódulo único superior a 5 cm o presencia de 3 ó más nódulos mayores de 3 cm y mutaciones del VIH que comprometan el futuro éxito del tratamiento antirretroviral.

Variables del estudio

De ambos grupos se han recogido las siguientes variables: estancia en días en la unidad de reanimación y hospitalaria, aparición de infecciones precoces (antes de 30 días), complicaciones precoces antes de 30 días como DII, rechazo agudo, recurrencia de VHC precoz, complicaciones durante su seguimiento posterior como rechazo, presencia de infecciones, recurrencia del VHC/VHB en el injerto y la supervivencia.

Definiciones

Consideramos como complicaciones significativas, aquellas que aparecen postrasplante hepático y que tengan que ver con la inmunidad teóricamente deteriorada de los pacientes VIH positivos: rechazo agudo y crónico, disfunción primaria del injerto, retrasplante y recurrencia de VHC/VHB en el injerto. Consideramos a parte la presencia de infección por no ser una complicación exclusiva del trasplante hepático, y por estar en íntima relación con el pronóstico de los pacientes con VIH.

Rechazo: consideramos rechazo celular agudo la asociación de endotelitis venosa, infiltración periportal y colangitis no supurativa, mientras que se considera rechazo crónico si existe una desaparición superior al 50% de los ductos biliares.

Reurrencia VHC: La recurrencia de hepatitis por virus C en el postrasplante hepático es definida por la elevación de ALT, la detección de RNA viral en muestras de sangre periférica y una biopsia compatible. Las dos infecciones pueden recidivar tras el trasplante. La evolución de la reinfección en el injerto es variable y puede incluir alteraciones no significativas de las pruebas de función hepática, hepatitis crónica activa y cirrosis. Con menor frecuencia se desarrolla una forma particularmente grave denominada “hepatitis colestásica fibrosante” que produce una rápida evolución al fallo del injerto.

Disfunción primaria del injerto: situación clínica caracterizada por:

- Aumento mantenido de las cifras de transaminasas.
- Imposibilidad de mantener parámetros de coagulación en valores normales en ausencia de transfusión de hemoderivados.
- Disminución, incluso ausencia, de producción de bilis por el tubo de Kehr.

Todos ellos en los primeros tres días del postoperatorio.

Estos datos se cuantifican dando lugar a una clasificación de la disfunción de la siguiente forma:

| Parámetro | | Valor |
|---------------------|---------------------|-------|
| GPT (U/L) | <1000 | 1 |
| | 1000-2500 | 2 |
| | >2500 | 3 |
| BILIS (ml/día) | >100 | 1 |
| | 40-100 | 2 |
| | <40 | 3 |
| INDICE DE QUICK (%) | >60 espontaneamente | 1 |
| | >60 con PFC | 2 |
| | <60 a pesar de PFC | 3 |

Infección: aislamiento en cultivo de patógeno, presencia de fiebre y/o leucocitosis y/o clínica infecciosa que ceden con antibiótico, aparición de patología oportunista. Excluimos de esta definición la recurrencia de infección del virus hepatotrope, que se trata por separado.

Protocolo de tratamiento de inicio en reanimación

1- INMUNOSUPRESIÓN: DOBLE TERAPIA

- PACIENTES VHC/VHB: Ciclosporina neoral o Tacrolimus + Esteroides.
- PACIENTES VHC/VHB+VIH; Corticoides + Ciclosporina.

2- PROFILAXIS INFECCIOSA

Común a todos los pacientes: Norfloxacin, Amoxicilina-Ac. Clavulánico, Nistatina, Clorhexidina enjuagues, Alérgicos a penicilina: Ciprofloxacino y Ovulos de Canesten en las mujeres.

3- TRATAMIENTO ANTRIRRETROVIRAL

El TARGA debe volverse a administrar si la situación del paciente lo permite, a partir del día 10 – 15 de acuerdo con la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

4- TRATAMIENTO EN CASO DE RECIDIVA VHC

Si el VHC recidiva puede plantearse el tratamiento con interferón y ribavirina.

Análisis estadístico

Se analizan los datos con el método chi-cuadrado con el programa spss. 19. Escojo cada vez una de las variables e intento demostrar si hay o no dependencia entre ésta y la presencia de VIH de la siguiente manera:

Hipótesis nula = independencia entre las variables

Hipótesis alternativa = dependencia entre las variables.

α' = significación crítica

α = Nivel de significación = 0'05%

- si: $\alpha' < \alpha$: probabilidad muestral contenida dentro de la zona de rechazo. Conclusión: rechazamos al 5% hipótesis de independencia entre las variables.
- Si $\alpha' > \alpha$: probabilidad muestral no contenida en la zona de rechazo. No podemos rechazar hipótesis de independencia al 5% entre las variables, lo que supone que hay independencia entre las variables.

RESULTADOS

Se han estudiado 57 trasplantados en el hospital La Fe de Valencia, desde el año 2004, de los cuales, 19 presenta diagnóstico de VIH y VHC y/o VHB que forman el grupo de casos, y 38 diagnosticados de VHC y/o VHB que forman el grupo control, en la tabla I se muestran las características demográficas de la muestra total de pacientes.

TABLA I: Características Demográficas de los pacientes

| | | VIH (n=19) | NO VIH (n=38) |
|--------------|------|-------------|---------------|
| SEXO | MASC | 78'9% (15) | 84'21% (32) |
| | FEM | 21'05% (4) | 15'78% (6) |
| DIAGNÓSTICO | C | 73'68% (14) | 57'89% (22) |
| | B | 10'52% (2) | 44'73% (17) |
| | C+B | 21'05% (4) | 5'26% (2) |
| | HC | 10'52% (2) | 34'21% (13) |
| | FULM | 5'26% (1) | 2'63% (1) |
| EDAD (media) | | 44 años | 45 años |
| CHILD | A | 10'52% (2) | 10'52% (4) |
| | B | 15'78% (3) | 10'52% (4) |
| | C | 73'78% (14) | 78'94% (30) |

Valores como porcentajes y número de casos

Las infecciones más comunes en el postoperatorio en cuanto a etiología y localización se muestran en las tablas II-A y III. Con un total de 11 pacientes VIH que padecieron infección precoz, y 9 pacientes no VIH. Contrastando con los resultados de la tabla II-B, en la que se muestran los pacientes de dichas poblaciones que padecieron infección tardía, habiendo 6 casos de pacientes VIH positivos, y 11 casos VIH negativos.

TABLA II-A: Etiología de Infección Precoz

| | Infección en VIH (n=11) | Infección en NO VIH (n=9) |
|--------------------|-------------------------|---------------------------|
| Bacterianas | 54'54% (6) | 55'55% (5) |
| Víricas | 27'27% (3) * | 11'11% (1) ** |
| Fúngicas | 0% (0) | 0% (0) |
| Origen desconocido | 18'18% (2) | 33'33% (3) |

Valores como porcentajes y número de casos

* Dos de los casos de infección vírica en VIH fueron recurrencias precoces de VHC, y el otro caso herpes labial que se asoció con neumonía bacteriana.

**El caso de infección vírica fue causado por herpes zoster durante la estancia en reanimación.

TABLA II-A: Etiología de Infección Tardía

| | Infección en VIH (n=6) | Infección en NO VIH (n=11) |
|--------------------|------------------------|----------------------------|
| Bacterianas | 83'33% (5) | 72'72% (8) |
| Víricas | 33'33% (2) | 36'36% (4) |
| Fúngicas | 0% (0) | 0% (0) |
| Origen desconocido | 16'66% (1) | 18'18% (2) |

Valores como porcentajes y número de casos

TABLA III: Localización de Infección Precoz

| | Infección en VIH (n=11) | Infección en NO VIH (n=9) |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Bacteriemia sin foco | 18'18% (2) | 77'77% (7) |
| Infección de herida Quirúrgica | 27'27% (3) | 11'11% (1) |
| Infección Respiratoria | 18'18% (2) | 0% (0) |
| Cuadro de Sepsis | 18'18% (2)* | 11'11% (1)** |
| Injerto | 18'18% (2) | 0% (0) |
| Otras | 18'18% (2)*** | 11'11% (1)**** |

Valores como porcentajes y número de casos

*Cuadros de sepsis que requieren drogas vasoactivas de origen respiratorio, y otra de origen desconocido, ambas bacterianas.

**Sepsis bacteriana de origen desconocido

***Herpes labial y absceso cervical

****Absceso perianal

En la siguiente tabla se muestra el valor p que se ha obtenido con cada variable a estudio, observando que resultan significativas la disfunción primaria del injerto, la recurrencia precoz y la infección precoz, que se comentará más adelante.

TABLA IV: Variables a estudio

| Variable | VIH (n=19) casos | NO VIH (n=38) controles | Valor p |
|-------------------------------------|------------------|-------------------------|---------|
| DII | 36'84% (7) | 13'15% (5) | 0'039* |
| Rechazo Precoz | 5'26% (1) | 0% (0) | 0'154 |
| Recurrencia Precoz | 10'52% (2) | 0% (0) | 0'042* |
| Infección Precoz | 52'63% (10) | 23'68% (9) | 0'029* |
| Infección Tardía | 31'57% (6) | 28'94% (11) | 0'838 |
| Recurrencia VHC | 47'36% (9) | 42'10% (16) | 0'706 |
| Estancia Prolongada en Reanimación* | 21'05% (4) | 18'42% (7) | 0'812 |
| Mortalidad | 15'78% (3) | 2'63% (1) | 0'067 |
| Retrasplante | 5'26% (1) | 5'26% (2) | 1 |

| | Estancia <7días (n=46) | Estancia > ó = 7 días (n=11) | Valor p |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------|
| Infección precoz (n=19) | 26'08% (12) | 63'63% (7) | 0'018* |

Valores como porcentajes y número de casos

*Consideramos estancia prolongada aquella igual o superior a 7 días.

TABLA V: Estancia en la Unidad de Reanimación

| | VIH | NO VIH |
|---------|-----|--------|
| MEDIA | 5'6 | 6'89 |
| MÁXIMO | 25 | 75 |
| MÍNIMO | 2 | 2 |
| MEDIANA | 4 | 3 |
| MODA | 3 | 3 |

Valores en días

TABLA VI: Estancia Hospitalaria Total

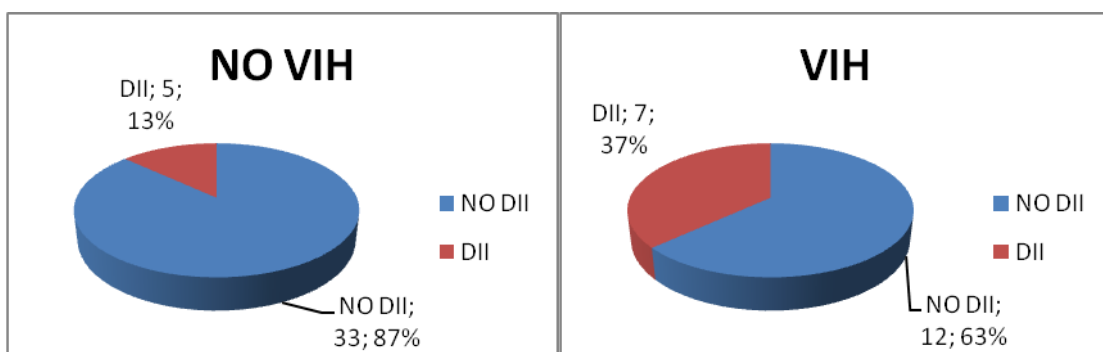
| | VIH | NO VIH |
|---------|-------|--------|
| MEDIA | 20'96 | 15'92 |
| MÁXIMO | 132 | 89 |
| MÍNIMO | 10 | 10 |
| MEDIANA | 25 | 15 |
| MODA | 10 | 13 |

Valores en día

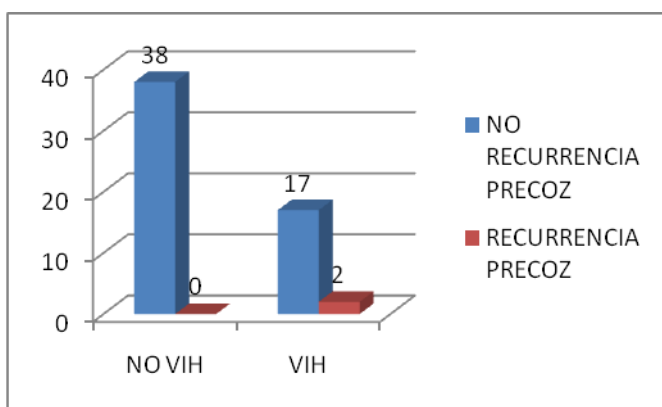
DISCUSIÓN

DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO Y RECURRENCIA PRECOZ

- La p para Disfunción Primaria del Injerto cómo se observa en la tabla IV es de 0'039, y de 0'042 para la Recurrencia Precoz del virus hepatotrofo en el injerto, es decir, $\alpha' < \alpha = 0'05$ Por lo tanto, rechazamos hipótesis nula. Hay dependencia entre las variables en ambos casos. DII y Recurrencia precoz del VHC, son complicaciones que muestran un aumento de incidencia significativo en los pacientes VIH que podría corresponderse con el déficit del sistema inmunitario, que por otro lado no parece corresponderse con un peor pronóstico de estos pacientes que en la situación más grave equivaldría a un mayor riesgo de retrasplante o a una mayor mortalidad, en ambas dos, no hay diferencias significativas (tabla IV).
- Para evitar esto podría administrarse el tratamiento antirretroviral tan pronto como se inicie la tolerancia oral del paciente si las condiciones lo permiten.



Gráfica 1: muestra el porcentaje de pacientes que presentan DII en ambos grupos.

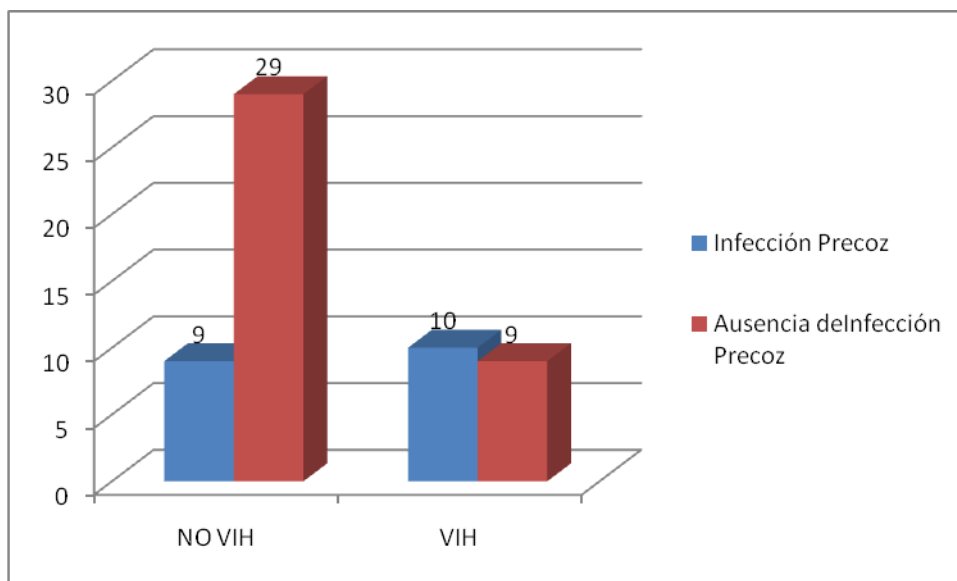


Gráfica 2: muestra el número de casos que existen de recurrencia precoz en ambos grupos.

INFECCIÓN PRECOZ Y TARDÍA

- Aunque en la bibliografía se aporta numerosa experiencia que evidencia que el postoperatorio inmediato es similar en pacientes VIH positivos y negativos, incluyendo la incidencia de infecciones. Este estudio demuestra con una $p=0'029$, que sí existe un aumento de la incidencia de infección precoz (antes de 30 días). La mayoría de estas infecciones en el postoperatorio inmediato son bacterianas. Esto podría deberse a un aumento de la estancia en la unidad de reanimación como ya se ha demostrado en otros estudios; sin embargo, aunque sí hay relación significativa entre infección precoz y estancia en unidad de cuidados críticos ($p=0'018$), no se ha podido demostrar en este estudio que el VIH se relacione con un aumento de la estancia en reanimación ($p=0'812$). Por lo tanto debería investigarse con qué otras variables se relaciona este aumento de las infecciones precoces.

- Por otro lado cabe destacar que las infecciones a largo plazo no son significativamente mayores que en el grupo control ($p=0'838$), y es más, en ninguno de los casos de éxitus, la causa ha sido infecciosa. Por lo que este aumento de infecciones precoces, no conlleva una mayor tendencia a presentar eventos infecciosos que aumenten la morbilidad o acorten la esperanza de vida
- En cuanto a la etiología, está descrita en la literatura una cronopatología típica en relación con la aparición de la infección. Hasta el tercer mes las infecciones bacterianas son las más frecuentes en el postoperatorio precoz del trasplante hepático. En este estudio, la etiología más frecuente en los primeros 30 días es efectivamente la bacteriana tal y como muestra la tabla II-A en ambos grupos. Posteriormente, según estudios, predominan otras infecciones, sobre todo víricas, considerando dentro de este último grupo los virus hepatotropos. En este estudio este aumento de infecciones víricas en casi exclusivamente a expensas de la recurrencia VHC/VHB; de hecho, si no tuviéramos en cuenta estos virus, la incidencia de infecciones bacterianas seguiría siendo mayor en ambos grupos respecto a otro tipo de infecciones, tal y como muestra la tabla II-B.
- Como medida, se podrían realizar cultivos seriados durante su estancia o aumentar la cobertura antibiótica de estos pacientes de forma protocolaria, ya que a los pacientes de este estudio se les administra la misma pauta de profilaxis antimicrobiana que a los pacientes VIH negativos.



Gráfica 3: muestra el número de casos de infección precoz en ambos grupos, comparándolos con los casos en los que no se presenta dicha variable.

RETRASPLANTE

- Los dos casos de retrasplante que se observan en este estudio, se dan uno en grupo de casos y otro en el grupo control, resultando así que no existen diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, si nos fijamos en las causas del retrasplante, nos damos cuenta que la fisiopatología no es comparable, aunque sí lo sea el resultado, pues el paciente mono infectado VHC, precisó retrasplante a los dos años por rechazo crónico con una supervivencia hasta la fecha de dos años; y el paciente coinfectado VHC-VIH precisó retrasplante por cirrosis precoz del injerto siendo éxitus en un periodo de 5 de meses desde el primer trasplante.
- Lo que sí podemos concluir de todas formas, es que no existe un mayor riesgo de retrasplante en pacientes VIH, independientemente de que haya aumento o no recurrencia del virus hepatotrofo, así como tampoco existe menor riesgo independientemente de la incidencia de rechazo.

MORTALIDAD Y RECURRENCIA VHC

- Con una p no significativa para una confianza del 5% de 0'067, la mortalidad no resulta una variable dependiente de la infección VIH. Si bien es verdad que existen controversias. Está demostrado en numerosos estudios que la evolución de la hepatitis causada por virus hepatotropos es más rápida y virulenta en los pacientes coinfectados con VIH, con una progresión acelerada hacia la cirrosis y la necesidad de trasplante. Algunos autores postulan por tanto, que la universal recurrencia del VHC sobre injerto, posee una evolución más rápida y más precoz en los pacientes VIH positivos. En nuestro estudio, la recurrencia precoz es significativamente mayor con una $p=0'042$ en el grupo de casos, no siendo así la recurrencia a largo plazo, que se iguala en los dos grupos con una $p=0'706$. Sin embargo, aunque la incidencia de recurrencia no sea mayor, ésta sí parece ser más virulenta, ya que los 4 casos de muerte son por cirrosis del injerto; 3 son en pacientes coinfectados y el éxitus sobreviene a los 5 meses, al año y a los 2 años del trasplante. El único caso de muerte por cirrosis en paciente mono infectado por VHC es a los 2 años. Teniendo en cuenta que los dos casos de recurrencia precoz (antes de 30 días) son en pacientes VIH, y que uno de ellos forma parte de la estadística de mortalidad, los datos

sugieren cierta relación entre VIH/recurrencia y mortalidad que no se ha podido demostrar en este estudio probablemente por el tamaño muestral. Por lo tanto sería interesante estudiar la relación entre estas tres variables en estudios con tamaño muestral mayor.

CONCLUSIONES

- Existen diferencias significativas entre los pacientes coinfectados VIH-VHC/VHB y los pacientes monoinfectados VHC/VHB en cuanto a DII, rechazo precoz e infecciones precoces en etapas iniciales (menos de 30 días) en nuestro hospital que, sin embargo, con el manejo adecuado no se corresponden con diferencias en su pronóstico a largo plazo.
- No existen diferencias entre ambos grupos durante su seguimiento posterior, desde los 30 días del trasplante hasta marzo del 2011 o hasta la muerte del individuo en cuanto a infecciones, incidencia de recurrencia, rechazo del injerto ni retrasplante.
- Merece tratar por separado la mortalidad entre ambos grupos, pues aunque no se demuestran diferencias significativas, con una $p = 0.067$, los datos sugieren que es necesario comparar la presencia de infección por VIH, recurrencia del virus hepatotrofo y mortalidad con un tamaño muestral mayor que en este estudio.
- Aunque en este estudio no se han analizado cómo afectan los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas entre medicación antirretroviral e inmunosupresión, no parece que éstas afecten a la mortalidad del grupo de pacientes infectados por VIH, aunque no se puede descartar que causen una mayor morbilidad y aumento de ingresos hospitalarios.
- Por último, destacar que el estadio CHILD mayoritario en el momento del trasplante en la muestra de pacientes VIH, es el estadio C, con un 73.78% de los individuos. Dado que la virulencia del VHC o VHB es mayor en pacientes VIH positivos, sería razonable investigar si estos pacientes se beneficiarían de criterios para trasplante hepático diferentes que los del resto de población, permitiendo que accedieran antes a esta opción de tratamiento llegando así en mejores condiciones, siendo asumible que su patología hepática evoluciona más rápida y agresivamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Tratado de Trasplantes de Órganos. Rafael Montero Benzo, Rosario Vicente Guillén.
2. Departamento de anestesiología y reanimación. Unidad de reanimación central. Protocolo de tratamiento del trasplante hepático. Octubre 2009.
3. Consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC PNS/ONT Draft #3 250504. "DOCUMENTO DE CONSENSO GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT SOBRE TRANSPLANTE DE ORGANO SÓLIDO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN ESPAÑA - 2004". Autores: J.M. Miró¹, J. Torre-Cisneros², A. Moreno², M. Tuset¹, C. Quereda¹, M. Laguno¹, E. Vidal², A. Rivero¹, J. Gonzalez¹, C. Lumbreras², J. Iribarren¹, J. Fortún², A. Rimola³, G. Barril⁴, L. Alonso-Pulpón⁵, J. Colom⁶, A. Vilardell⁷, R. Polo⁸, G. Garrido⁹, L. Chamorro⁸ y B. Miranda⁹.
4. J HIV Ther. 2007 Mar;12(1):24-35. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. Miro JM, Agüero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, García-Valdecasas JC, Rimola A; Hospital Clinic OLT in HIV Working Group.
5. Liver transplantation in HIV-infected patients. Didier Samuella, Jean-Charles Duclos-Vallée, Elina Teicherb and Daniel Vittecoq
6. Incidencia, factores de riesgo e influencia sobre la supervivencia de las complicaciones infecciosas en el trasplante hepático. Echániz, Ana; Pita, Salvador; Otero, Alejandra; Suárez, Francisco; Gómez, Manuel; Guerrero, Antonio Publicado en Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:224-31. - vol.21 núm 05
7. Mortalidad precoz en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático J. M. Galán Torres*, I. Silla Aleixandre*, M. A. Chiveli Monleón*, G. Rodríguez Argente*, D. López Maldonado*. Hospital Universitario La Fe. Unidad de Reanimación Residencia General. Departamento de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Valencia. (Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 2003; 50: 444-450)
8. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la infección en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático M. Mayo Moldes*, J. Galán Torres**, A. Moreno Gázquez*, F. Llacer Borrás*, I. Moreno Puigdollers* Hospital Universitario La Fe. Departamento de Anestesiología y Reanimación. Unidad de Reanimación Hospital General. Valencia. (Rev. Esp. Anestesiología. Reanim. 2005; 52: 200-207)

